

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/425	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/54772 (43) Date de publication internationale: 21 septembre 2000 (21.09.00)					
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00590</p> <p>(22) Date de dépôt international: 10 mars 2000 (10.03.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité:</p> <table border="0"> <tr> <td>99/03100</td> <td>12 mars 1999 (12.03.99)</td> <td>FR</td> </tr> <tr> <td>60/129,318</td> <td>14 avril 1999 (14.04.99)</td> <td>US</td> </tr> </table> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): AVEN-TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOHME, Andrees [DE/FR]; 32, rue Vitruve, F-75020 Paris (FR). BOIREAU, Alain [FR/FR]; 80, rue Porchefontaine, F-94370 Sucy en Brie (FR). CANTON, Thierry [FR/FR]; 1, avenue André-Toutain, F-93270 Sevran (FR). PRATT, Jérémy [GB/FR]; 36, rue de la Clef, F-75005 Paris (FR). STUTZ-MANN, Jean-Marie [FR/FR]; 9, rue de l'Arche, F-94440 Villecresnes (FR).</p> <p>(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).</p>	99/03100	12 mars 1999 (12.03.99)	FR	60/129,318	14 avril 1999 (14.04.99)	US	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
99/03100	12 mars 1999 (12.03.99)	FR					
60/129,318	14 avril 1999 (14.04.99)	US					
<p>(54) Title: AMYOTROPIC LATERAL SCLEROSIS TREATMENT WITH A COMBINATION OF RILUZOLE AND AN AMPA RECEPTOR ANTAGONIST</p> <p>(54) Titre: TRAITEMENT DE LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE AVEC UNE ASSOCIATION DE RILUZOLE ET D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AMPA</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the prevention and/or treatment of amyotrophic lateral sclerosis with a combination of riluzole and one or several AMPA receptor antagonists, the novel combinations and the pharmaceutical compositions containing them.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne la prévention et/ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique avec une association du riluzole et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA, les nouvelles associations et les compositions pharmaceutiques les contenant</p>							

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

TRAITEMENT DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE AVEC UNE ASSOCIATION DE RILUZOLE ET D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AMPA

5 La présente invention concerne la prévention et/ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique avec une association du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA (alpha-amino-4-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionate), les nouvelles associations et les compositions pharmaceutiques
10 les contenant.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) connue également sous le nom de maladie de Charcot ou maladie de Lou Gehrig est une maladie mortelle résultant de la dégénérescence des motoneurones. La maladie s'accompagne d'une paralysie progressive conduisant à la perte totale des fonctions motri-
15 ces et respiratoires puis à la mort dans un délai de 2 à 8 ans après l'apparition des symptômes (3 ans en moyenne).

A ce jour, seul le riluzole (2-amino-6-trifluorométhoxybenzothiazole) est commercialisé sous le nom de Rilutek[®] pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.

20 Ce composé est également utile comme anticonvulsivant, anxiolytique et hypnotique (EP50551), dans le traitement de la schizophrénie (EP305276), dans le traitement des troubles du sommeil et de la dépression (EP305277), dans le traitement des désordres cérébrovasculaires et comme anesthésique (EP282971), dans le traitement des traumatismes spinaux, crâniens ou crâ-
25 nio-spinaux (WO94/13288), comme radiorestaurateur (WO94/15600), dans le traitement de la maladie de Parkinson (WO94/15601), dans le traitement du neuro-sida (WO94/20103), dans le traitement des maladies mitochondriales (WO95/19170).

Les antagonistes des récepteurs AMPA sont préconisés comme neuroprotecteurs (R. GILL et D. LODGE, International Review of Neurobiology, 40, 197-232 (1997)) et pour la prévention et/ou le traitement de la maladie de Parkinson (T. Klockgether et coll., Ann. Neurol., 30, 717
5 (1991); brevet WO9211012).

Une association de riluzole et du GYKI52466 a été utilisée dans un test de comportement moteur chez le rat (BD. KRETSCHMER et coll., Naunym-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 358, 181-190 (1998)). Par ailleurs, les effets du riluzole dans un test de lésion induite par FeCl₃ en présence de
10 CNQX ont été décrits par JY KOH et coll, Journal of Neurochemistry, 72 (2), 716-723 (1999).

Il a maintenant été trouvé de façon surprenante que l'association du riluzole ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci avec un antagoniste des récepteurs AMPA présente un effet synergisant dans la prévention et/ou
15 le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.

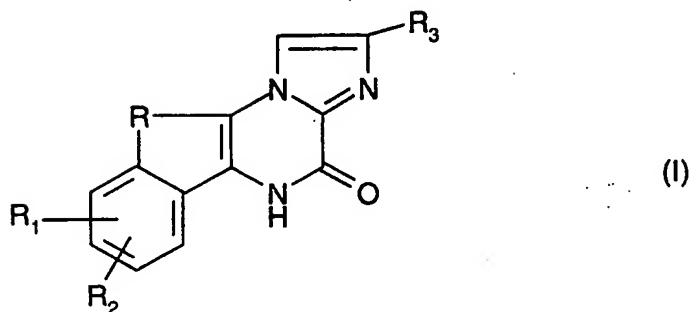
Il a en effet été découvert qu'avec une telle association, la durée de vie est prolongée de manière significative.

L'association peut également contenir un mélange d'antagonistes des récepteurs AMPA.

20 Comme sels pharmaceutiquement acceptables du riluzole peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophylline-acétate, salicylate, phénolphthalinate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces dérivés.
25

Parmi les antagonistes des récepteurs AMPA, sont préférés ceux de la classe

1 - des dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



dans laquelle

5 - R représente un radical N-alk, $C(R_4)R_5$, $CH-R_6$ ou $C=R_7$,

- R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alcoxy, amino, $-N=CH-N(alk)alk'$, nitro, cyano, phényle, imidazolyle, SO_3H , hydroxy, polyfluoroalcoxy, carboxy, alcoxycarbonyl, $-NH-CO-NR_{11}R_{12}$, $-N(alk)-CO-NR_{11}R_{12}$,

10 $-N(alk-Ar)-CO-NR_{11}R_{12}$, $-NH-CS-NR_{11}R_{12}$, $-N(alk)-CS-NR_{11}R_{12}$, $-NH-CO-R_{11}$, $-NH-CS-R_{24}$, $-NH-C(=NR_{27})-NR_{10}R_{12}$, $-N(alk)-C(=NR_{27})-NR_{10}R_{12}$, $-CO-NR_{10}R_{12}$, $-NH-SO_2-NR_{10}R_{12}$, $-N(alk)-SO_2-NR_{10}R_{12}$, $-NH-SO_2-CF_3$, $-NH-SO_2-alk$, $-NR_{10}R_{13}$, $-S(O)_m-alk-Ar$, $-SO_2-NR_{10}R_{12}$, 2-oxo-1-imidazolidinyle dont la position -3

15 est éventuellement substituée par un radical alkyle ou 2-oxo-1-perhydropyrimidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle,

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbonyl ou carboxamido,

20 - R_4 représente un radical alkyle, $-alk-Het$ ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choi-

sis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,

- R₅ représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-Het, -NR₈R₉, -NH-CHO, -NH-COOR₁₇, -NH-SO₂R₂₄, -COOR₁₀,
- 5 -alk-COOR₁₀, -alk-CONR₁₀R₁₈, -alk-NR₁₀R₁₈, -alk-OH, -alk-CN, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀, -NH-CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
- 10 nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀, -NH-CO-Het, -NH-CO-alk-Het, -NH-CO-alk-COOR₁₀, -NH-CO-alk-NR₁₀R₁₈, -NH-CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
- 15 alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀, pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un radical -COOR₁₀, -NH-CO-NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
- 20 -NH-CO-NH-Het, -NH-CO-NH-alk-Het, -NH-CO-NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀, -NH-COalk, -NH-CO-cycloalkyle, -NH-CO-NH-alk ou -NH-CO-NH₂,
- 25 ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés (a) un cycle 2- ou 3-pyrrolidine, un cycle 2- ou 4-pipéridine ou un cycle 2-azacycloheptane, ces cycles étant éventuellement substitués sur l'azote par un radical alkyle, -CHO, -COOR₁₁, -CO-alk-COOR₆, -CO-alk-NR₆R₁₂, -CO-alk-CONR₆R₈, -CO-COOR₆,

-CO-CH₂-O-CH₂-COOR₆, -CO-CH₂-S-CH₂-COOR₆, -CO-CH=CH-COOR₆,
-CO-alk, -CO-Ar", -CO-alk-Ar", -CO-NH-Ar", -CO-NH-alk-Ar", -CO-Het,
-CO-alk-Het, -CO-NH-Het, -CO-NH-alk-Het, -CO-NH₂, -CO-NH-alk,
-CO-N(alk)alk', -CS-NH₂, -CS-NH-alk, -CS-NH-Ar", -CS-NH-Het, -alk-Het,
5 -alk-NR₆R₈, -alk-COOR₆, -alk-CO-NR₆R₈, -alk-Ar", -SO₂-alk, -SO₂-Ar ou
-CO-cycloalkyle dont le cycloalkyle est éventuellement substitué en -2 par un
radical carboxy, (b) un cycle 2-pyrrolidine-5-one ou (c) un cycloalkyle,

- R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle (1-11C
en chaîne droite ou ramifiée), -alk-OH, -NR₁₄R₁₅, -alk-NR₁₄R₁₅, -alk-Het,
10 -NH-CHO, -COOalk, -alk-COOR₁₀, -alk-CO-NR₁₀R₂₁, phénylalkyle dont le
noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants
choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro,
amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
-R₁₆-COOR₁₀, -CO-COOR₁₀, pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un
15 radical -COOR₁₀ ou 2-oxo-2,5-dihydropyrrol-1-yle,

- R₇ représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NO-alk-COOR₁₀,
NO-alk, CHR₁₉, NR₁₀, C(COOR₁₀)R₂₀ ou C(CONR₁₀R₂₁)R₂₀,

- R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -alk-COOR₁₀,
-alk-NR₁₀R₂₁, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuel-
20 lement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes
d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano,
-alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,

- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

25 - R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (1-9C en chaîne
droite ou ramifiée), -alk-COOR₁₀, -alk-Het, -alk-NR₁₂R₁₀, phénylalkyle dont
le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substi-

tuants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et -alk-COOR₁₀ ou -Het,

- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₁₃ représente un radical alkyle, Het ou alcoxycarbonyle,

- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents représentent chacun un radical alkyle ou bien R₁₄ représente un atome d'hydrogène et R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR₂₂, -CSR₂₃ ou -SO₂R₂₄,

- R₁₆ représente une chaîne -CHOH- ou -CH(OH)-alk(1-5C)-,

- R₁₇ représente un radical alkyle ou phénylalkyle,

- R₁₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₁₉ représente un radical hydroxy, alkyle, -alk-Het, -NR₂₅R₂₆, -alk-COOR₁₀, -Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀ ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀,

- R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₂₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₂₂ représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -alk-NR₁₀R₁₂, -NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -Het, -alk-Het, -OR₁₇, -NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -NH-alk-Het, -NH-alk, -NH₂ ou -NH-Het,
- 15 - R₂₃ représente un radical -NH-alk, -NH-Ar, -NH-Het ou -NH₂,
- R₂₄ représente un radical alkyle ou phényle,
- R₂₅ et R₂₆, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle ou cycloalkyle,
- R₂₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 20 - alk représente un radical alkyle ou alkylène,
- alk' représente un radical alkyle,
- m est égal à 0, 1 ou 2,
- Ar représente un radical phényle,
- Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé
- 25 contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S,

N) éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

les isomères (E et Z) et leurs mélanges des composés pour lesquels R_7 représente un radical NO-alk, $C(COOR_{10})R_{20}$, $C(CONR_{10}R_{21})R_{20}$ ou CHR_{19} , les formes tautomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical CH- R_6 et R_6 représente un radical -CO-COOR₁₀, les énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical $C(R_4)R_5$ ou CH- R_6

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 10 Sauf mention contraire, dans les définitions qui précèdent, les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone et les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

De préférence, Het est choisi parmi les cycles pyrrolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, imidazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, thiazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, oxazolinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, thiazolinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, pyrazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle, tétrazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle ou triazolyle éventuellement substitué

par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle. Les substituants préférés sont les radicaux méthyle, phényle et benzyle.

Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinotereux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl- β -phénylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

Parmi les composés de formule (I) sont préférés les composés suivants :

- 8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-phényl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(1-imidazolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-nitro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- acide 4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonique,
7-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 9-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
6,7-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7,8-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 8-nitro 9-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-méthoxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-amino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-(3-phényluréido)-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-8-acétamido-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 5H,10H-8-diméthylaminométhylèneamino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
7-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(E-diméthylaminométhylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-4-one,
10-hydroxyméthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10,10-diméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopropane]-4-one,
spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopentane]-4-one,
10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-furylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 10-(4-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 10-(2-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-isobutyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide (4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)amino-
oxyacétique,
10 10-propionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-isobutyramido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 10-benzènesulfonylamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-pyrazinylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
20 10-(2-pyrazinylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-méthyl-10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
4-one,
25 10-(4-pipéridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-benzyl-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
30 one,

- 10-méthyl-10-[2-(pyridine-4-yl)éthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-[3-(3-cyanophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 8-(3-phénéthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-benzyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-tert-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénylpropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 one,
8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-phénylbutyrylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(5-phénylvalérylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-éthoxycarbonylméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 zine-4-one,
8-(3-carboxyméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-(3-aminopropionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-aminoacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 4-one,

- 8-[3-(2-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-[3-(4-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
N,N-diméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonamide,
10 8-(3-phénylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(2-oxo-1-imidazoliny)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-formamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 8-(3-éthoxycarbonylpropionylamino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-carboxyéthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-[3-(4-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 one,

- 10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
8-[3-(3-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
5 one,
acide 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-8-carboxylique,
8-uréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-aminoéthyl)thiouréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10 8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[(2-imidazoline-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[(1-pyrrolidiny)carbonylamino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazi-
ne-4-one,
15 8-[(1-azétidiny)carbonylamino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazi-ne-
4-one,
8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-carbométhoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-4-one,
25 8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(4-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
30 razine-4-one,

- 8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-carboxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(N-diéthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-méthoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
15 4-one,
8-méthylsulfonamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-10-carboxylate d'éthyle,
10-imino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-(4-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-carboxybenzylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(carboxyméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 5-(4-hydroxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)penta-
30 noïque,

- 10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-nicotinoylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
3-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)amino-
5 carbonyl]propionate de méthyle,
10-(3-diéthylaminopropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-4-one,
10-formamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
(10R)-10[(R)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétamido]-5H,10H-imida-
10 zo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
(10S)-10[(R)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétamido]-5H,10H-imida-
dazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
N-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]carba-
15 mate de tert-butyle,
10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
1-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]pyrrole-2-
carboxylate de méthyle,
10-méthoxyimino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 10-acétamido-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
25 10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-8-(3-n-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,
10-(3-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 10-(3-aminobenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-(3-acétylamino-benzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-méthoxycarbonylbenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
4-one,
10-amino-10-(3-phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
5 one,
acide 5-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-10-yl)valérique,
4-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-
yl)butyronitrile,
10 acide 4-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-10-yl)butyrique,
10-hydroxyméthyl-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
acide (10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
15 zine-10-yl)acétique,
3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-
yl)propionitrile,
acide 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-10-yl)propionique,
20 10-méthyl-10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
25 zine-4-one,
8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-10-yl]acétique,

- acide (+) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
5 acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)gly-
colique,
10-méthyl-10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 1-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]
pyrrole-2-carboxylique,
10 acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)
aminocarbonyl]propionique,
10-amino-10-éthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-benzyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-propyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 acide 3-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
N-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zinyl)]carbamate de tert-butyle,
acide 4-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
20 pyrazinyl)aminocarbonyl]butyrique,
10-amino-10-isopropyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-butyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-méthyl-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
25 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one et ses énantiomères,
10-(1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-méthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 3-{10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo
30 [1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl]aminocarbonyl]propionique,

- (10'RS)-spiro[pyrrolidine-3,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-spiro[pipéridine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
5 (10'RS)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(+)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
10 (-)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}-butyrique,
15 spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
acide 4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pipéridine-4,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}butyrique,
1-phénylacétyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
20 1-(méthylcarbamoyle)-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
1-méthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
1-benzyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
25 1-phénéthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-acétyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

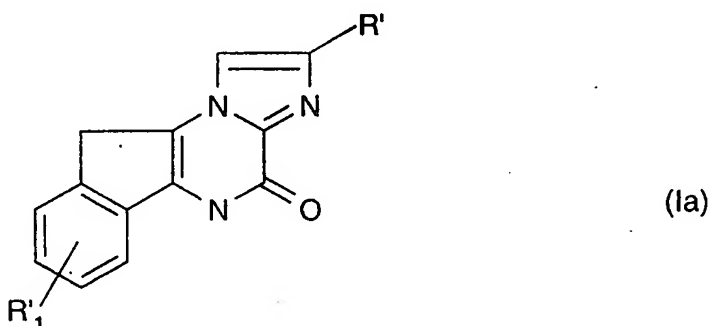
- (10'RS)-1-[(3-méthyluréido)acétyl]-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo
[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-(phénylcarbamoyl)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
5 (10'RS)-1-méthyl-8'-fluoro-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-éthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-1-propyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo [1,2-a]indéno[1,2-e]
10 pyrazine]-4'-one,
(10'RS)-4-oxo-4'-[4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo
[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]]-butyrique,
4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate
d'éthyle,
15 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxamide,
8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-2-carboxylate d'éthyle,
acide 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
20 7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-car-
boxylate d'éthyle,
acide 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxy-
lique,
acide 10-(1-pyrrolyle)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
25 pyrazine-2-carboxylique,
acide 10-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
2-carboxylique,
acide 10-hydroxyimino-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-2-carboxylique,

- acide 7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 8-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 5 acide 5-(2-carboxy-10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)valérique,
- acide 4,5-dihydro-4,10-dioxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide (E)-4,5-dihydro-4-oxo-10-(3-carboxybenzylidène)-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 10 acide 10-(3-carboxypropionylamino)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-(3-phényluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 15 acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 20 acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 4-[10-(2-carboxy-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinylidène)aminooxy]butyrique,
- 25 8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxyl ate d'éthyle,
- acide 8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 4-oxo-10-[1-(2-oxo-2,5-dihydropyrrolyl)]-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 30

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs énantiomères lorsqu'ils comportent un carbone asymétrique.

Ces composés sont décrits dans les brevets EP662971, EP708774, EP752991, EP752992, EP772615, EP789699.

- 5 2 - des dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



dans laquelle,

- R' représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbo-
10 nyle, -CO-NR'4R'5, -PO3H2 ou -CH2OH,
- R'1 représente un radical -alk-NH2, -alk-NH-CO-R'3, -alk-COOR'4, -alk-CO-NR'5R'6 ou -CO-NH-R'7,
- R'3 représente un radical alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkyle ou -NR'6R'8,
- 15 - R'4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R'5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle, cycloalkyle ou phénylalkyle,
- R'6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou bien R'₅ et R'₆ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 6 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N,

- 5 - R'₇ représente un radical phényle, phénylalkyle ou -alk-COOR'₄,
- R'₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle,
- alk représente un radical alkyle ou alkylène,

leurs énantiomères et stéréoisomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Sauf mention contraire, dans les définitions qui précèdent, les radicaux et portions alcoxy, alkyle et alkylène contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone.

- 15 De préférence, lorsque R'₅ et R'₆ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle celui-ci est choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine et morpholine.

De préférence, le substituant R'₁ est en position -8 ou -9.

- 20 Les composés de formule (Ia) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (Ia) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées.

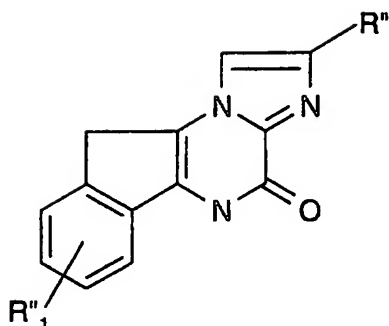
- Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl- β -phé-
néthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).
- 10 Les composés préférés de formule (Ia) sont les suivants :
- acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétique,
N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl).
acétamide,
- 15 N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]acétamide,
9-[(3-méthyluréido)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl]
20 acétamide,
acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 8-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
25 8-(3-méthyluréido)méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)
carboxamide,

- N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)carbonyl]
glycine,
N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl)
carboxamide,
5 acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
acide 9-N-benzylcarbamoyle-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-
10 e] pyrazine-2-carboxylique,
acide 8-(2-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-[(3-méthyluréido)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]in-
déno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
15 acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-phosphonique,
acide 9-N-méthylaminocarbonylméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
20 pyrazine-2-carboxylique,

leurs sels, leurs énantiomères et diastéréoisomères.

Ces dérivés sont décrits dans le brevet EP820455.

3 - des dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de
formule :



(Ib)

dans laquelle

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical -COOH, -alk-COOH, -PO₃H₂, -CH₂-PO₃H₂, -CH=CH-COOH ou phényle substitué par un radical carboxy,

R''₁ représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het'', -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R''₂,

R''₂ représente un radical alkyle ou phényle,

alk représente un radical alkyle,

Het'' représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N, l'hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical -CH=CH-COOH, les racémiques, énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical -alk-COOH et/ou R₁ représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R₂

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Sauf mention contraire, dans les définitions qui précèdent les radicaux alkyle et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

De préférence, le substituant Rⁿ₁ est en position -8 ou -9.

De préférence, Het représente un cycle tétrazole-5-yle.

- 5 Les composés de formule (Ib) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (Ib) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées.

10

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinotereux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl-β-phé-
néthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

15

- 20 Parmi les composés de formule (Ib) sont préférés les composés suivants :

9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

- 25 acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,

4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-diacétique,
9-cyanométhyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-méthylphosphonique,

5 acide 9-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imida-
zo[1,2-a]indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razin-2-yl)-propionique,

10 acide (E)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-yl)-acrylique,

acide 4-oxo-9-phosphonométhyl-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-carboxylique,

acide 2-(4-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-9-acétique,

15 acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-9-acétique,

acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-9-acétique,

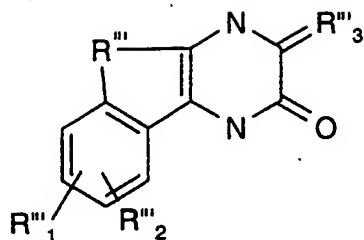
20 acide 9-benzènesulfonamidocarbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo
[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 9-méthylsulfonamido-carbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo
[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils
comportent un carbone asymétrique.

25 Ces composés sont décrits dans le brevet EP880522.

4 - des dérivés de pyrazine-2,3-dione de formule :



(Ic)

dans laquelle

- R'' représente un radical C(R''4)R''5, CH-R''6 ou C=R''7,
- R''1 et R''2, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène
5 ou d'halogène ou des radicaux amino, nitro ou -NH-CO-NR''11R''12,
- R''3 représente un atome d'oxygène,
- R''4 représente un radical alkyle,
- R''5 représente un radical -alk-COOR''10,
- R''6 représente un atome d'hydrogène ou un radical -NR''14R''15,
- 10 - R''7 représente un radical NOH ou C(COOR''10)R''20,
- R''10 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R''11 représente phényle,
- R''12 représente un atome d'hydrogène,
- R''14 représente un atome d'hydrogène,
- 15 - R''15 représente un atome d'hydrogène ou un radical -COR''22,
- R''20 représente un atome d'hydrogène,
- R''22 représente un radical alkyle,

- alk représente un radical alkyle,

les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R'' représente un radical $C=R''_7$ et R'''_7 représente un radical $C(COOR''_{10})R'''_{20}$, les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente
5 un radical $C(R_4)R_5$ ou $CH-R_6$,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Dans les définitions qui précèdent, les radicaux et portions alkyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée et les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

- 10 Les composés de formule (Ic) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (Ic) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les ba-
15 ses azotées.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- β -
20 oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinotereux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl- β -phé-
néthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

- 25 Parmi les composés de formule (Ic) sont préférés les composés suivants :
1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,

- 8-chloro-1,4-dihydro-5H-indeno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acéti-
que,
5-amino-8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
5 7-(3-phényluréido)-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
(E)-5-carboxyméthylène-8-chloro-1,4-dihydro-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-
dione,
acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-
yl)acétique,
10 (+) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acé-
tique,
(-) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acé-
tique,
(+) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-
15 5-yl)acétique,
(-) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-
5-yl)acétique

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Ces composés sont décrits dans le brevet EP752988.

- 20 5 - des dérivés de quinoxalinedione tels que ceux décrits dans les brevets
WO9838186, WO9749701, WO9719366, WO9746555, WO9732873,
WO9637500, WO9628445, WO9617832, WO9612725, WO9612724,
WO9608485, WO9535289, WO9425469, WO9306103, WO9207847,
JP08003159, EP260467, EP283959, US4975430, DE4314592,
25 et plus particulièrement les composés suivants :
acide [[3,4-dihydro-7-(4-morpholinyl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-qui-
noxaliny]méthyl]phosphonique (ZK200775),

1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 900 et YM90K),

acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-1(2H)-quinoxaline-acétique (YM 872),

5 1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide (NBQX),

1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNQX)

1,2,3,4-tétrahydro-7-nitro-2,3-dioxo-6-quinoxalinecarbonitrile (CNQX)

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10 6 - des dérivés de quinoxaline tels que ceux décrits dans les brevets WO9827097, WO9817672, WO9732858, WO9708155, JP8059660, WO9426746, WO9421639, WO9608495, WO9308173, EP511152, EP676397, DE4314593,

7 - des dérivés de quinoxalinone tels que ceux décrits dans les brevets
15 WO9608493, WO9608492, WO9521842,

8 - des dérivés de benzodiazépine tels que ceux décrits dans les brevets HU9700688, WO9734878, GB2311779, DE4428835, WO9606606, EP492485, FR2568252

et plus particulièrement les composés suivants :

20 1-(4-aminophényl)-3-méthylcarbamoyl-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300168),

4-(8-méthyl-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-5-yl)-benzénamine (GYKI52466),

(-)-3-Acétyle-1-(4-aminophényl)-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-4,5-dihydro-3H-
25 2,3-benzodiazépine (LY 300164),

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

9 - des dérivés de benzothiadiazépine tels que ceux décrits dans le brevet EP692484,

10 - des dérivés de benzofurane tels que ceux décrits dans le brevet WO9835950,

- 5 11 - des dérivés de quinazolinone tels que ceux décrits dans les brevets WO9838187, WO9743276, et dans l'article paru dans J. Neurochem., 1998, 71 (1), 418-426

et plus particulièrement le produit connu sous le code Ro48-8587

- 10 12 - les dérivés de quinazolinedione tels que ceux décrits dans le brevet WO9519346,

13 - des dérivés de benzothiadiazide tels que ceux décrits dans le brevet WO9812185,

14 - des dérivés d'isoquinoléine tels que ceux décrits dans le brevet US5284957

- 15 et plus particulièrement les composés suivants :

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 326325),

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293558),

- 20 acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aS,6S,8aS)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 215490)

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 - des dérivés de quinolinone tels que ceux décrits dans le brevet EP640612

et plus particulièrement le composé suivant :

acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252) et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

16 - le composé connu sous le nom SH608.

- 5 De façon encore plus préférentielle, l'antagoniste des récepteurs AMPA est un antagoniste sélectif c'est-à-dire que ce composé est au moins 20 fois plus actif sur les récepteurs AMPA que sur les autres récepteurs du glutamate et, en particulier, le récepteur NMDA, et généralement 50 et même 100 fois plus actif.
- 10 Parmi les antagonistes des récepteurs AMPA sélectifs, on peut citer les composés suivants :
- 10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénéthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-(3-benzyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénylpropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-(4-phénylbutyrylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(5-phénylvalérylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,8-
[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
5 one,
8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
10 razine-4-one,
8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
15 8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a] indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,
20 8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-4-one,

- 8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
10 one,
8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
15 acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétique,
N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétamide,
N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]a-
20 cétamide,
N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-5-yl]acétamide,
acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
25 acide 8-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
8-(3-méthyluréido)méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

- N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl)
carboxamide,
acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
5 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-phosphonique,
acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
10 pyrazine-2-carboxylique,
9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
15 acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,
4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-diacétique,
acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-méthylphosphonique,
20 acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razin-2-yl)-propionique,
acide (E)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-2-yl)-acrylique,
acide 4-oxo-9-phosphonométhyl-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
25 razine-2-carboxylique,
acide 2-(4-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-9-acétique,
acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-9-acétique,

- acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5 acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10 acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 acide (+) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
acide 3-{10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo
- 20 [1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl]aminocarbonyl}propionique,
acide 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}-butyrique,
- 25 1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide (NBQX),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 293558),
1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 900 et
- 30 YM90K),

- acide [[3,4-dihydro-7-(4-morpholinyl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-quinoxaliny]méthyl]phosphonique (ZK200775),
- acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-1(2H)-quinoxaline-acétique (YM 872),
- 5 1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNQX),
1,2,3,4-tétrahydro-7-nitro-2,3-dioxo-6-quinoxalinecarbonitrile (CNQX),
1-(4-aminophényl)-3-méthylcarbamoyl-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300168),
4-(8-méthyl-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-5-yl)-benzénamine
10 (GYKI52466),
(-)-3-Acétyle-1-(4-aminophényl)-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (LY 300164),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 326325),
15 acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293558),
acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aS,6S,8aS)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 215490),
acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),
20 le produit Ro48-8587,
acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),
le produit SH608

leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils comportent un carbone asymétrique.

- 25 L'effet de l'association du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un antagoniste des récepteurs AMPA dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique a été déterminé chez des souris transgéniques qui constituent un modèle de la SLA selon le test suivant :

des souris transgéniques (B6SJL-TgN(SOD1-G93A,G1H) hétérozygotes pour le gène muté codant pour un SOD1 pathologique trouvé dans certains cas de SLA sont partagées en 4 groupes A, B, C et D.

Les animaux du groupe A sont des animaux de contrôle et ne reçoivent que
5 25 ml/kg de solution saline (0,9%) par voie sous-cutanée une fois par jour.

Les animaux des groupes B sont traités à partir du 50 ème jour de vie avec 200 µg/ml de riluzole dans l'eau de boisson disponible ad libitum jusqu'à la mort (la consommation est de l'ordre de 3 à 3,5 ml/souris/jour).

Les animaux du groupe C sont traités à partir du 42 ème jour de vie avec
10 3 mg/kg/jour par voie sous-cutanée de l'antagoniste des récepteurs AMPA en solution saline jusqu'à la mort.

Les animaux du groupe D sont traités à partir du 42 ème jour de vie avec 3 mg/kg/jour par voie sous-cutanée de l'antagoniste des récepteurs AMPA en solution saline et à partir du 50 ème jour de vie avec 200 µg/ml de riluzole
15 dans l'eau de boisson jusqu'à la mort.

Les résultats obtenus démontrent que la durée de vie est allongée pour les groupes traités par le riluzole seul ou l'antagoniste des récepteurs AMPA seul mais que cette durée est très significativement augmentée de façon inattendue avec l'association riluzole et antagoniste des récepteurs AMPA
20 comparé au riluzole seul et à l'antagoniste des récepteurs AMPA seul.

Lorsque l'antagoniste des récepteurs AMPA est l'acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique, les résultats obtenus sont les suivants :

groupes	moyenne de la durée de vie en jours \pm SEM
GROUPE A (27 animaux)	161,7 \pm 2,6
GROUPE B (26 animaux)	167,5 \pm 3
GROUPE C (24 animaux)	170,7 \pm 2,5
GROUPE D (30 animaux)	182,1 \pm 2,7

SEM = erreur standard à la moyenne

Les composés de l'association peuvent être employés par voie orale, parentérale, transdermale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

Les associations du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA à l'exception du GYKI52466 et du CNQX sont nouvelles et en tant que telles font partie de l'invention.

10 Les associations préférées sont celles qui contiennent un des antagonistes des récepteurs AMPA précédemment cités, à l'exception du GYKI52466 et du CNQX.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant l'association du riluzole et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA à l'exception du GYKI52466 et du CNQX, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables et/ou

éventuellement en association avec un autre produit pharmaceutiquement compatible et physiologiquement actif.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides sté-

riles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels
5 que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylène-glycols.

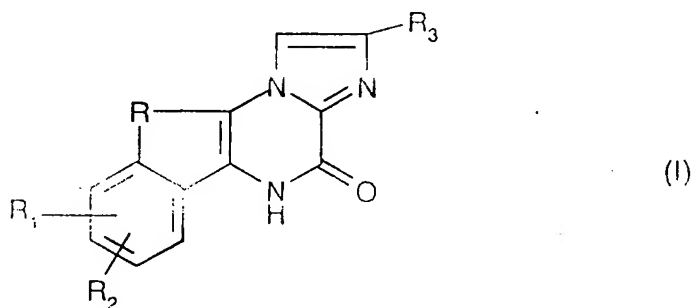
La présente invention concerne également la méthode de prévention et/ou de traitement des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique qui consiste à administrer au patient une association du riluzole ou un de ses
10 sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement de 10 à 400 mg par
15 jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 à 200 mg de riluzole et de 5 à 100 mg par jour par voie sous-cutanée ou transdermale pour un adulte avec des doses unitaires de 1 à 50 mg de l'antagoniste des récepteurs AMPA.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en
20 fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

REVENDEICATIONS

- 1 - Utilisation d'une association de riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA pour la préparation d'un médicament utile pour la
5 prévention et/ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.
- 2 - Utilisation selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament comprenant 10 à 400 parties en poids de riluzole pour 5 à 100 parties en poids de l'antagoniste des récepteurs AMPA.
- 3 - Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2 pour la préparation d'un
10 médicament pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.
- 4 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de
15 formule :



dans laquelle

- R représente un radical N-alk, C(R₄)R₅, CH-R₆ ou C=R₇,
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène
20 ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alcoxy, amino, -N=CH-N(alk)alk', nitro,

- cyano, phényle, imidazolyle, SO_3H , hydroxy, polyfluoroalcoxy, carboxy, alcoxycarbonyle, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{alk})-\text{CO}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{alk-Ar})-\text{CO}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{alk})-\text{CS}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_{11}$, $-\text{NH}-\text{CS}-\text{R}_{24}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}_{27})-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$,
 5 $-\text{N}(\text{alk})-\text{C}(=\text{NR}_{27})-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{CO}-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{alk})-\text{SO}_2-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{alk}$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{13}$, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{alk-Ar}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, 2-oxo-1-imidazolidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle ou 2-oxo-1-perhydropyrimidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle,
 10 $-\text{R}_3$ représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbonyle ou carboxamido,
- $-\text{R}_4$ représente un radical alkyle, $-\text{alk-Het}$ ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk-NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk-COOR}_{10}$,
 15 $-\text{R}_5$ représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), $-\text{alk-Het}$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NH}-\text{CHO}$, $-\text{NH}-\text{COOR}_{17}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}_{24}$, COOR_{10} , $-\text{alk-COOR}_{10}$, $-\text{alk-CONR}_{10}\text{R}_{18}$, $-\text{alk-NR}_{10}\text{R}_{18}$, $-\text{alk-OH}$, $-\text{alk-CN}$, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk-NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk-COOR}_{10}$,
 20 $-\text{NH}-\text{CO-Ar}$ dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk-NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk-COOR}_{10}$, $-\text{NH}-\text{CO-Het}$, $-\text{NH}-\text{CO-alk-Het}$, $-\text{NH}-\text{CO-alk-COOR}_{10}$, $-\text{NH}-\text{CO-alk-NR}_{10}\text{R}_{18}$, $-\text{NH}-\text{CO-alk-Ar}$ dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk-NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk-COOR}_{10}$,
 25

- pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un radical $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{NH-CO-NH-alk-Ar}$ dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk-NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk-COOR}_{10}$,
- 5 $-\text{NH-CO-NH-Het}$, $-\text{NH-CO-NH-alk-Het}$, $-\text{NH-CO-NH-Ar}$ dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk-NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk-COOR}_{10}$, $-\text{NH-COalk}$, $-\text{NH-CO-cycloalkyle}$, $-\text{NH-CO-NH-alk}$ ou $-\text{NH-CO-NH}_2$,
- 10 ou bien R_4 et R_5 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés (a) un cycle 2- ou 3-pyrrolidine, un cycle 2- ou 4-pipéridine ou un cycle 2-azacycloheptane, ces cycles étant éventuellement substitués sur l'azote par un radical alkyle, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{CO-alk-COOR}_6$, $-\text{CO-alk-NR}_6R_{12}$, $-\text{CO-alk-CONR}_6R_8$, $-\text{CO-COOR}_6$,
- 15 $-\text{CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-COOR}_6$, $-\text{CO-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-COOR}_6$, $-\text{CO-CH=CH-COOR}_6$, $-\text{CO-alk}$, $-\text{CO-Ar''}$, $-\text{CO-alk-Ar''}$, $-\text{CO-NH-Ar''}$, $-\text{CO-NH-alk-Ar''}$, $-\text{CO-Het}$, $-\text{CO-alk-Het}$, $-\text{CO-NH-Het}$, $-\text{CO-NH-alk-Het}$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NH-alk}$, $-\text{CO-N(alk)alk'}$, $-\text{CS-NH}_2$, $-\text{CS-NH-alk}$, $-\text{CS-NH-Ar''}$, $-\text{CS-NH-Het}$, $-\text{alk-Het}$, $-\text{alk-NR}_6R_8$, $-\text{alk-COOR}_6$, $-\text{alk-CO-NR}_6R_8$, $-\text{alk-Ar''}$, $\text{SO}_2\text{-alk}$, $-\text{SO}_2\text{-Ar}$ ou
- 20 $-\text{CO-cycloalkyle}$ dont le cycloalkyle est éventuellement substitué en -2 par un radical carboxy, (b) un cycle 2-pyrrolidine-5-one ou (c) un cycloalkyle,
- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), $-\text{alk-Or}_1$, $-\text{NR}_{14}R_{15}$, $-\text{alk-NR}_{14}R_{15}$, $-\text{alk-Het}$, $-\text{NH-CHO}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{alk-COOR}_{10}$, $-\text{alk-CO-NR}_{10}R_{21}$, phénylalkyle dont le
- 25 noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, $-\text{alk-NH}_2$, $-\text{COOR}_{10}$ et $-\text{alk-COOR}_{10}$, $-\text{R}_{16}\text{-COOR}_{10}$, $-\text{CO-COOR}_{10}$, pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un radical $-\text{COOR}_{10}$ ou 2-oxo-2,5-dihydropyrrol-1-yle,

- R₇ représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NO-alk-COOR₁₀, NO-alk, CHR₁₉, NR₁₀, C(COOR₁₀)R₂₀ ou C(CONR₁₀R₂₁)R₂₀.
- R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -alk-COOR₁₀, -alk-NR₁₀R₂₁, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀.
- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 - R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (1-9C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-COOR₁₀, -alk-Het, -alk-NR₁₂R₁₀, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyl, cyano et
15 -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyl, cyano et -alk-COOR₁₀ ou -Het.
- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 20 - R₁₃ représente un radical alkyle, Het ou alcoxycarbonyl,
- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents représentent chacun un radical alkyle ou bien R₁₄ représente un atome d'hydrogène et R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR₂₂, -CSR₂₃ ou -SO₂R₂₄.
- R₁₆ représente une chaîne -CHOH- ou -CH(OH)-alk(1-5C)-,
- 25 - R₁₇ représente un radical alkyle ou phénylalkyle,

- R₁₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₉ représente un radical hydroxy, alkyle, -alk-Het, -NR₂₅R₂₆, -alk-COOR₁₀, -Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀ ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀,
- 5 - R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₂₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₂₂ représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -alk-NR₂₅R₂₆, -NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -alk-Het, -OR₁₇, -NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀,
- 20 -NH-alk-Het, -NH-alk, -NH₂ ou -NH-Het,
- R₂₃ représente un radical -NH-alk, -NH-Ar, -NH-Het ou -NH₂,
- R₂₄ représente un radical alkyle ou phényle,

- R₂₅ et R₂₆, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle ou cycloalkyle,
- R₂₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- alk représente un radical alkyle ou alkylène,
- alk' représente un radical alkyle,
- m est égal à 0, 1 ou 2,
- Ar représente un radical phényle,
- Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N) éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

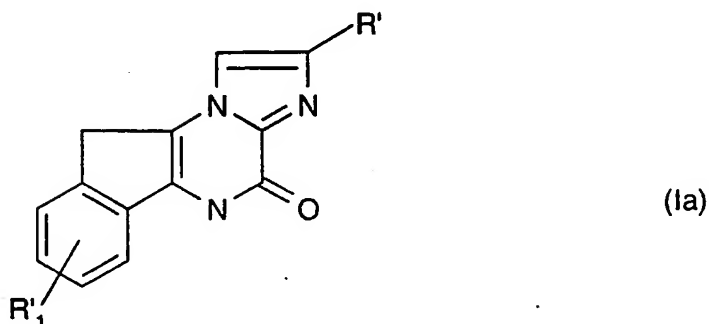
les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone et les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

présente un radical NO alk , $\text{C}(\text{COOR}_{10})\text{R}_{20}$, $\text{C}(\text{COOR}_{10})\text{R}_{20}\text{CH}(\text{R}_{19})$, les formes tautomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical $\text{CH}(\text{R}_6)$ et R₆ représente un radical $-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, les énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical $\text{C}(\text{R}_4)\text{R}_5$ ou $\text{CH}-\text{R}_6$.

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un
25 médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi

les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



dans laquelle,

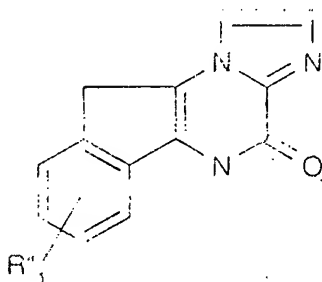
- 5 - R' représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbo-
nyle, -CO-NR'₄R'₅, -PO₃H₂ ou -CH₂OH,
- R'₁ représente un radical -alk-NH₂, -alk-NH-CO-R'₃, -alk-COOR'₄,
-alk-CO-NR'₅R'₆ ou -CO-NH-R'₇,
- R'₃ représente un radical alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkyle ou cycloalkyle,
10 -NR'₅R'₆,
- R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R'₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle, phénylalkyle,
alkyle ou phénylalkyle,
- R'₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle, phénylalkyle,
alkyle ou phénylalkyle,
- 15 ou bien R'₅ et R'₆ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 6 atomes
de carbone et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis
parmi O, S, N,

- R'7 représente un radical phényle, phénylalkyle ou -alk-COOR'4,
- R'8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle,
- alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- 5 les radicaux et portions alcoxy, alkyle et alkylène contiennat 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les radicaux cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone

leurs énantiomères et stéréoisomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 10 6 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



(Ib)

- 15 dans laquelle

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical -COOH, -alk-COOH, -PO₃H₂, -CH₂-PO₃H₂, -CH=CH-COOH ou phényle substitué par un radical carboxy,

R^{"1} représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R^{"2},

R^{"2} représente un radical alkyle ou phényle,

alk représente un radical alkyle,

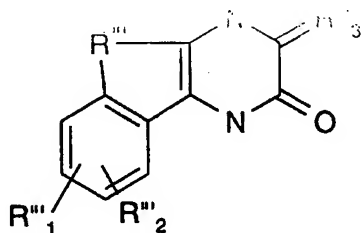
- 5 Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N, l'hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

- 10 les radicaux alkyle et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

- les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical -CH=CH-COOH, les racémiques, énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical -alk-COOH et/ou R₁ représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R₂

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

7 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA sera choisi parmi les dérivés de pyrazine-2,3-dione de formule :



(Ic)

dans laquelle

- R^{'''} représente un radical C(R^{'''}₄)R^{'''}₅, CH-R^{'''}₆ ou C=R^{'''}₇,
 - R^{'''}₁ et R^{'''}₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux amino, nitro ou -NH-CO-NR^{'''}₁₁R^{'''}₁₂,
 - R^{'''}₃ représente un atome d'oxygène,
 - 5 - R^{'''}₄ représente un radical alkyle,
 - R^{'''}₅ représente un radical -alk-COOR^{'''}₁₀,
 - R^{'''}₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical -NR^{'''}₁₄R^{'''}₁₅,
 - R^{'''}₇ représente un radical NOH ou C(COOR^{'''}₁₀)R^{'''}₂₀,
 - R^{'''}₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 - 10 - R^{'''}₁₁ représente phényle,
 - R^{'''}₁₂ représente un atome d'hydrogène,
 - R^{'''}₁₄ représente un atome d'hydrogène,
 - R^{'''}₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical -COR^{'''}₂₂,
 - R^{'''}₂₀ représente un atome d'hydrogène,
 - 15 - R^{'''}₂₂ représente un radical alkyle,
 - alk représente un radical alkyle,
- les radicaux et portions alkyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les atomes d'halogène étant choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode,
- 20 les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R^{'''} représente un radical C=R^{'''}₇ et R^{'''}₇ représente un radical C(COOR^{'''}₁₀)R^{'''}₂₀, les énantiomères et

diastéréoisomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R₄)R₅ ou CH-R₆,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 8 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les composés suivants :

- 8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10 7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-phényl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(1-imidazolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 8-nitro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide 4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonique,
- 7-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 20 9-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 6,7-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 7,8-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 7,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 25 8-nitro 9-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5H,10H-8-méthoxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5H,10H-8-amino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5H,10H-8-(3-phényluréido)-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 5H,10H-8-acétamido-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5H,10H-8-diméthylaminométhylèneamino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 pyrazine-4-one,
 7-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5 10-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(E-diméthylaminométhylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine
 -4-one,
 10 10-hydroxyméthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10,10-diméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopropane]-4-one,
 spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopentane]-4-one,
 10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(2-hydroxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(2-furylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(4-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 20 10-(3-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(3-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(2-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(2-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-isobutyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 25 acide (4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)amino-
 oxyacétique,
 10-propionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 30 10-isobutyramido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-amino-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-benzènesulfonylamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 10-(2-pyrazinylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-pyrazinylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 10-méthyl-10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-pipéridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-benzyl-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
7-chloro-10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-méthyl-10-[2-(pyridine-4-yl)éthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-cyanophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 4-one,
8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénéthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-benzyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 8-(3-tert-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-(3-phénylpropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-phénylbutyrylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-(5-phénylvalérylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-éthoxycarbonylméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-carboxyméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-aminopropionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
3-aminoacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
15 one,
8-[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
20 8-[3-(4-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
25 one,
N,N-diméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonamide,
8-(3-phénylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 8-(2-oxo-1-imidazoliny)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-formamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 8-(3-éthoxycarbonylpropionylamino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
 razine-4-one,
 8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
 5 razine-4-one,
 8-[3-(2-carboxyéthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,
 8-[3-(4-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,
 10 8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,
 8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,
 8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 15 8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,
 10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
 razine-4-one,
 20 8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 8-[3-(2-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,
 acide 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-8-carboxylique,
 8-uréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 25 8-[3-(2-aminoéthyl)thiouréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,
 8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 8-[(2-imidazoline-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,

- 8-[(1-pyrrolidinyl)carbonylamino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[(1-azétidiny)carbonylamino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5 8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10 8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-carbométhoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 8-[3-(4-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 20 8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 25 8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-carboxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 9-(N-diéthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 30 9-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 9-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-méthoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-méthylsulfonamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-10-carboxylate d'éthyle,
10-imino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(2-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-carboxybenzylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
10 one,
10-(3-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
15 10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(carboxyméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 5-(4-hydroxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)pentan-
oïque
10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl) 8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]
20 indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-nicotinoylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
3-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)amino-
carbonyl]propionate de méthyle,
10-(3-diéthylaminopropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
25 zine-4-one,
10-formamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
(10R)-10[(R)-α-méthoxy-α-trifluorométhylphénylacétamido]-5H,10H-imida-
zo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
(10S)-10[(R)-α-méthoxy-α-trifluorométhylphénylacétamido]-5H,10H-im-
30 dazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
N-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]carba-
mate de tert-butyle,
- 10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 5 1-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]pyrrole-2-
carboxylate de méthyle,
- 10-méthoxyimino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-acétamido-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-amino-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10 10-(4-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
- 10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,
- 15 10-amino-10-méthyl-8-(3-n-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,
- 10-(3-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-(3-aminobenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10-(3-acétylamino-benzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 20 10-(3-méthoxycarbonylbenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
4-one,
- 10-amino-10-(3-phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
- acide 5-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-10-yl)valérique,
- 25 4-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-
yl)butyronitrile,
- acide 4-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-10-yl)butyrique,

- 10-hydroxyméthyl-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 acide (10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2,-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)acétique,
- 5 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)propionitrile,
 acide 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2,-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)propionique,
- 10 10-méthyl-10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 15 8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 acide (+) [3-(3-fluorophényl)uréido]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)acétique,
 acide (-) [3-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)acétique,
- 20 1-(10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl))pyrrole-2-carboxylique,
 acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)acétique,
 acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl) glycolique,
- 25 10-méthyl-10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 acide 1-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]pyrrole-2-carboxylique,
 acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]aminocarbonyl]propionique,
- 30 10-amino-10-éthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-amino-10-benzyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-amino-10-propyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 acide 3-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
 5 N-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
 zinyl)]carbamate de tert-butyle,
 acide 4-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 pyrazinyl)aminocarbonyl]butyrique,
 10-amino-10-isopropyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10 10-amino-10-butyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-méthyl-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,
 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one et ses énantiomères,
 15 10-(1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-méthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno
 [1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
 zinyl)aminocarbonyl]propionique,
 (10'RS)-spiro[pipéridine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
 20 zine]-4'-one,
 (10'RS)-spiro[pipéridine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
 zine]-4'-one,
 (10'RS)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
 zine]-4'-one,
 25 (10'RS)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 pyrazine]-4'-one,
 (+)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
 razine]-4'-one,
 (-)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
 30 razine]-4'-one,

- acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}butyrique,
 spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
 acide 4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pipéridine-4,10'-10'H-imidazo[1,2-a]
 5 indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}butyrique,
 1-phénylacétyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 yrazine]-4'-one,
 1-(méthylcarbamoyl)-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno
 [1,2-e]pyrazine]-4'-one,
 10 1-méthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 pyrazine]-4'-one,
 1-benzyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 pyrazine]-4'-one,
 1-phénéthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e] pyra-
 15 zine]-4'-one,
 (10'RS)-1-acétyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 pyrazine]-4'-one,
 (10'RS)-1-[(2-méthyluracilo)acét,]yl]-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
 (10'RS)-1-[(2-méthyluracilo)acét,]yl]-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
 20 (10'RS)-1-(phénylcarbamoyl)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]
 indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
 (10'RS)-1-méthyl-8'-fluoro-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]
 indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,
 (10'RS)-1-éthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 25 pyrazine]-4'-one,
 (10'RS)-1-propyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo [1,2-a]indéno[1,2-e]
 pyrazine]-4'-one,
 (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]
 a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}butyrique,

- 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
- 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxamide,
- 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
- 5 zine-2-carboxylate d'éthyle,
- acide 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
- pyrazine-2-carboxylique,
- 7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-car-
- boxylate d'éthyle,
- 10 acide 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxy-
- lique,
- acide 10-(1-pyrrolyle)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
- pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
- 15 2-carboxylique,
- acide 7-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
- 2-carboxylique,
- acide 8-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-
- 20 carboxylique,
- acide 5-(2-carboxy-10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
- [1,2-e]pyrazine-10-yl)valérique,
- acide 4,5-dihydro-4,10-dioxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxy-
- 25 lique,
- acide (E)-4,5-dihydro-4-oxo-10-(3-carboxybenzylidène)-imidazo[1,2-a]in-
- déno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-(3-carboxypropionylamino)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]in-
- déno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

- acide 10-(3-phényluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 5 acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 10 acide 4-[10-(2-carboxy-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinylidène)aminooxy]butyrique,
- 8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
- 15 acide 8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide 4-oxo-10-[(2-oxo-2,5-dihydropyrrolyl)]-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazin-9-yl)acétique,
- 20 N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétamide,
- N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]acétamide,
- 25 9-[(3-méthyluréido)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl]acétamide,
- acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 30

- acide 8-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
8-(3-méthyluréido)méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
5 pyrazine-2-carboxylique,
N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)
carboxamide,
N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)carbonyl]
glycine,
10 N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl)
carboxamide,
acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
15 no[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
acide 9-N-benzylcarbamoyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 8-(2-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
20 acide 9-[(3-méthyluréido)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]in-
déno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-phosphonique,
acide 9-N-méthylaminocarbonylméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
25 indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,

- acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,
5 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-diacétique,
9-cyanométhyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-méthylphosphonique,
acide 9-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
10 acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazin-2-yl)-propionique,
acide (E)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-yl)-acrylique,
15 acide 4-oxo-9-phosphonométhyl-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 2-(4-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
20 e]pyrazine-9-acétique,
acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
acide 9-benzènesulfonamidocarbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
25 acide 9-méthylsulfonamido-carbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acéti-
30 que,

- 5-amino-8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
 7-(3-phényluréido)-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
 (E)-5-carboxyméthylène-8-chloro-1,4-dihydro-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-
 dione,
- 5 acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-
 yl)acétique,
 (+) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)ace-
 tique,
 (-) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acé-
 10 tique,
 (+) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-
 5-yl)acétique,
 (-) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-
 5-yl)acétique
- 15 acide [[3,4-dihydro-7-(4-morpholinyl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-qui-
 noxaliny]méthyl]phosphonique (ZK200775),
 1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 800 et
 YM90K),
 acide (3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-qui-
 20 noxaliny]méthyl]phosphonique (YM 872),
 1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide
 (NBQX),
 1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNQX),
 1,2,3,4-tétrahydro-7-nitro-2,3-dioxo-6-quinoxalinecarbonitrile (CNQX),
 25 1-(4-aminophényl)-3-méthylcarbamoyl-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-3,4-di-
 hydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300168),
 4-(8-méthyl-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-5-yl-benzénamine
 (GYKI52466),
 (-)-3-Acétyle-1-(4-aminophényl)-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-4,5-dihydro-3H-
 30 2,3-benzodiazépine (LY 300164),

le composé Ro48-8587,

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 326325),

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 293558),

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aS,6S,8aS)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 215490)

acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),

le composé SH608

leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils
comportent un carbone asymétrique.

9 - Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un
médicament pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA est un
antagoniste des récepteurs AMPA sélectif.

10 - Utilisation selon la revendication 9 pour la préparation d'un médicament
pour lequel l'antagoniste des récepteurs AMPA sélectif est choisi parmi les
composés suivants :

10-aminométhyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,

9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
4-one,

8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3-phénéthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-benzyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-phénylpropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-phénylbutyrylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(5-phénylvalérylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one, 8-
[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
10 one,
8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
15 razine-4-one,
8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
20 8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,
25 8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5 8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10 one,
 8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 15 8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 9-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 9-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acé-
 20 tique,
 N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)
 acétamide,
 N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]
 acétamide,
 25 N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl]
 acétamide,
 acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
 indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
 acide 8-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 30 pyrazine-2-carboxylique,

- 8-(3-méthyluréido)méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl)
5 carboxamide,
acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,
10 acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-phosphonique,
acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,
9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
15 one,
acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,
20 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-diacétique,
acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-méthylphosphonique,
acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razin-2-yl)-propionique,
25 acide (E)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-2-yl)-acrylique,
acide 4-oxo-9-phosphonométhyl-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-carboxylique,
acide 2-(4-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
30 e]pyrazine-9-acétique,

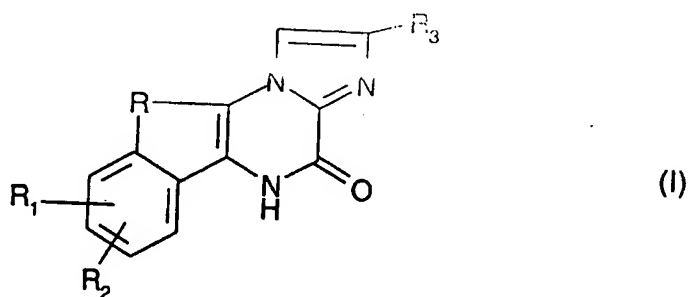
- acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
- acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,
- 5 10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)aminocarbonyl]propionique,
- 10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- 10 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
- acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
- 15 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one
- acide (4) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
- acide (1) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
- 20 indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,
- acide 3-{10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl]aminocarbonyl}propionique,
- acide 8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
- 25 acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl]}-butyrique,
- 1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide (NBQX),
- acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293558),
- 30

- 1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 900 et YM90K),
- acide [[3,4-dihydro-7-(4-morpholinyl)-2,3-dioxo-6-(trifluorométhyl)-1(2H)-quinoxaliny]méthyl]phosphonique (ZK200775),
- 5 acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-1(2H)-quinoxaline-acétique (YM 872),
- 1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNOX),
- 1,2,3,4-tétrahydro-7-nitro-2,3-dioxo-6-quinoxalinecarbonitrile (CNQX),
- 1-(4-aminophényl)-3-méthylbutanoyl-1-méthyl-7,8-méthylènedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300168),
- 10 4-(8-méthyl-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-5-yl)-benzénamine (GYKI52466),
- (-)-3-Acétyle-1-(4-aminophényl)-4-méthyl-7,8-méthylènedioxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (LY 300164),
- 15 acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 326325),
- acide 11-décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293556),
- acide 11-décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)ethyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 215490),
- 20 acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),
- le composé Ro48-8587,
- le composé SH608
- leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils
- 25 contiennent un carbone asymétrique.

- 11 - Utilisation du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de l'acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament utile pour la
- 30 prévention et/ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.

12 - Association du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou plusieurs antagonistes des récepteurs AMPA à l'exception du CNQX et du GYKI52466.

13 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



dans laquelle

- R représente un radical N-alk, C(R₁)R₂, CH(R₁)R₂, C(R₁)R₂, C(R₁)R₂.

- 10 - R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux amino, alkoxy, amino, -N-CH(R₁)R₂, cyano, phényle, imidazolyle, SO₃H, hydroxy, polyfluoroalkoxy, carboxy, alcoxycarbonyl,
- 15 -NH-CO-NR₁₁R₁₂, -N(alk)-CO-NR₁₁R₁₂, -N(alk-Ar)-CO-NR₁₁R₁₂, -NH-CS-NR₁₁R₁₂, -N(alk)-CS-NR₁₁R₁₂, -NH-CO-R₁₁, -NH-CS-R₂₄, -NH-C(=NR₂₇)-NR₁₀R₁₂, -N(alk)-C(=NR₂₇)-NR₁₀R₁₂, -CO-NR₁₀R₁₂, -NH-SO₂-NR₁₀R₁₂, -N(alk)-SO₂-NR₁₀R₁₂, -NH-SO₂-CF₃, -NH-SO₂-alk, -NR₁₀R₁₃, -S(O)_m-alk-Ar, -SO₂-NR₁₀R₁₂, 2-oxo-1-imidazolidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle ou
- 20 2-oxo-1-perhydropyrimidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle,

- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbo-
nyle ou carboxamido,
- R₄ représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau
phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choi-
sis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino,
5 hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
- R₅ représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée),
-alk-Het, -NR₈R₉, -NH-CHO, -NH-COOR₁₇, -NH-SO₂R₂₄, -COOR₁₀,
-alk-COOR₁₀, -alk-CONR₁₀R₁₈, -alk-NR₁₀R₁₈, -alk-OH, -alk-CN, phénylal-
10 kyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs
substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, al-
coxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
-NH-CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substi-
tuants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy,
15 nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
-NH-CO-alk-Het, -NH-CO-alk-COOR₁₀, -NH-CO-alk-NR₁₀R₁₈,
-NH-CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs
substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, al-
coxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
20 pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un radical -COOR₁₀,
-NH-CO-NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs
substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
-NH-CO-NH-Het, -NH-CO-NH-alk-Het, -NH-CO-NH-Ar dont Ar est
25 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les
atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy,
cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀, -NH-COalk,
-NH-COcycloalkyle, -NH-CO-NH-alk ou -NH-CO-NH₂,

ou bien R₄ et R₅ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés (a) un cycle 2- ou 3-pyrrolidine, un cycle 2- ou 4-pipéridine ou un cycle 2-azacycloheptane, ces cycles étant éventuellement substitués sur l'azote par un radical alkyle, -CHO, -COOR₁₁, -CO-alk-COOR₆,
 5 -CO-alk-NR₆R₁₂, -CO-alk-CONR₆R₈, -CO-COOR₆,
 -CO-CH₂-O-CH₂-COOR₆, -CO-CH₂-S-CH₂-COOR₆, -CO-CH=CH-COOR₆,
 -CO-alk, -CO-Ar", -CO-alk-Ar", -CO-NH-Ar", -CO-NH-alk-Ar", -CO-Het,
 -CO-alk-Het, -CO-NH-Het, -CO-NH-alk-Het, -CO-NH₂, -CO-NH-alk,
 -CO-N(alk)alk', -CS-NH₂, -CS-NH-alk, -CS-NH-Ar", -CS-NH-Het, -alk-Het,
 10 -alk-NR₆R₈, -alk-COOR₆, -alk-CO-NR₆R₈, -alk-Ar", -SO₂-alk, -SO₂-Ar ou
 -CO-cycloalkyle dont le cycloalkyle est éventuellement substitué en -2 par un radical carboxy, (b) un cycle 2-pyrrolidine-5-one ou (c) un cycloalkyle,

- R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-OH, -NR₁₄R₁₅, -alk-NR₁₄R₁₅, -alk-Het,
 15 -NH-CHO, -COOalk, -alk-COOR₁₀, -alk-CO-NR₁₀R₂₁, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,
 -R₁₆-COOR₁₀, -CO-COOR₁₀, pyrrol-1-yle éventuellement substitué par un
 20 radical -COOR₁₀ ou 2-oxo-2,5-dihydropyrrol-1-yle,

- R₇ représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NO-alk-COOR₁₀, NO-alk, CHR₁₉, NR₁₀, C(COOR₁₀)R₂₀ ou C(CONR₁₀R₂₁)R₂₀,

- R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -alk-COOR₁₀, -alk-NR₁₀R₂₁, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuel-
 25 lement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH₂, -COOR₁₀ et -alk-COOR₁₀,

- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (1-9C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-COOR₁₀, -alk-Het, -alk-NR₁₂R₁₀, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyl, cyano et -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, carboxy, alcoxycarbonyl, cyano et -alk-COOR₁₀ ou -Het,
- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₃ représente un radical alkyle, Het ou alcoxycarbonyl,
- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents représentent chacun un radical alkyle ou bien R₁₄ représente un atome d'hydrogène et R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR₂₅, -COR₂₆, -SC(=O)R₂₇,
- R₁₆ représente un radical alkyle ou phénylalkyle,
- R₁₇ représente un radical alkyle ou phénylalkyle,
- R₁₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₉ représente un radical hydroxy, alkyle, -alk-Het, -NR₂₅R₂₆, -alk-COOR₁₀, -Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀ ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀.

- R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₂₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₂₂ représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR₁₀, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
 5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -alk-NR₁₀R₁₂,
 10 -NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -Het, -alk-Het, -OR₁₇, -NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
 15 alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH₂, -COOR₁₀, cyano et -alk-COOR₁₀, -NH-alk-Het, -NH-alk'-NH₂ ou -NH-Het
 -R₂₃ représente un radical -NH-, -N-, -NH- ou -N-
 - R₂₄ représente un radical alkyle ou phényle,
- R₂₅ et R₂₆, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle
 20 ou cycloalkyle,
- R₂₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- alk représente un radical alkyle ou alkylène,
- alk' représente un radical alkyle,
- m est égal à 0, 1 ou 2,

- Ar représente un radical phényle,

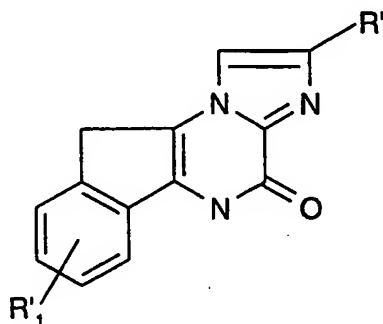
- Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N) éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone et les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode,

les isomères (E et Z) et leurs mélanges des composés pour lesquels R_7 représente un radical NO-alk, $C(COOR_{10})R_{20}$, $C(CONR_{10}R_{21})R_{20}$ ou CHR_{19} , les formes tautomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical $CH-R_6$ et R_6 représente un radical $-CO-COOR_7$, les énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R_1 représente un radical $C(R_4)R_5$ ou $CH-R_6$

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

14 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



(1a)

dans laquelle,

- R' représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxy, alcoxycarbonyle, $-\text{CO}-\text{NR}'_4\text{R}'_5$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ou $-\text{CH}_2\text{OH}$,

- R'₁ représente un radical $-\text{alk}-\text{NH}_2$, $-\text{alk}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}'_3$, $-\text{alk}-\text{COOR}'_4$,
5 $-\text{alk}-\text{CO}-\text{NR}'_5\text{R}'_6$ ou $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}'_7$,

- R'₃ représente un radical alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkyle ou $-\text{NR}'_6\text{R}'_8$,

- R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R'₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle, cycloalkyle ou phénylalkyle,
10

- R'₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Les R'₁ et R'₆ forment avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique dont la structure contient 1 à 6 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N.
15

- R'₇ représente un radical phényle, phénylalkyle ou $-\text{alk}-\text{COOR}'_4$,

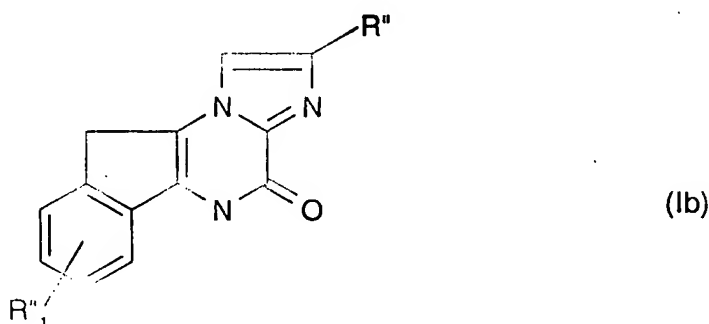
- R'₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle,

- alk représente un radical alkyle ou alkylène,

20 les radicaux et portions alcoxy, alkyle et alkylène contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les radicaux cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone

leurs énantiomères et stéréoisomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 15 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one de formule :



dans laquelle

R'' représente un atome d'azote ou un radical -COOH, -NH-COOH, -NH-CO-NH-SO₂R''₂, -NH-CO-NH-SO₂-Het ou -COOH.

R''₁ représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R''₂,

R''₂ représente un radical alkyle ou phényle,

alk représente un radical alkyle,

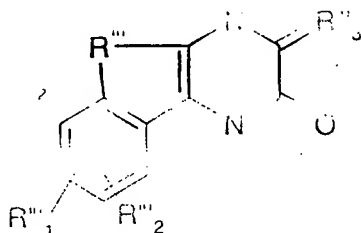
- 15 Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N, l'hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

les radicaux alkyle et alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R représente un radical -CH=CH-COOH, les racémiques, énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical -alk-COOH et/ou R₁ représente un radical -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO₃H₂ ou -alk-CO-NH-SO₂R₂

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

16 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les dérivés de pyrazine-2,3-dione de formule :



dans laquelle

- R''' représente un radical C(R'''₄)R'''₅, CH-R'''₆ ou C=R'''₇,
- 15 - R'''₁ et R'''₂, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux amino, nitro ou -NH-CO-NR'''₁₁R'''₁₂,
- R'''₃ représente un atome d'oxygène,
- R'''₄ représente un radical alkyle,
- R'''₅ représente un radical -alk-COOR'''₁₀,
- 20 - R'''₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical -NR'''₁₄R'''₁₅,

- R⁷ représente un radical NOH ou C(COOR¹⁰)R²⁰,
 - R¹⁰ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 - R¹¹ représente phényle,
 - R¹² représente un atome d'hydrogène,
 - R¹⁴ représente un atome d'hydrogène,
 - R¹⁵ représente un atome d'hydrogène ou un radical -COR²²,
 - R²⁰ représente un atome d'hydrogène,
 - R²² représente un radical alkyle,
 - alk représente un radical alkyle,
- les radicaux et portions alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et le ou les atome(s) d'hydrogène étant en(sic) parallèle à la chaîne droite, la branche et/ou les
- les isomères (E et Z) des composés pour lesquels R⁷ représente un radical C=R⁷ et R⁷ représente un radical C(COOR¹⁰)R²⁰, les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R₄)R₅ ou CH-R₆,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

17 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est choisi parmi les composés suivants :

- 20 8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
9-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 9-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 9-phényl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 8-(1-imidazolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5 8-nitro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 acide 4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-sulfonique,
 7-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 8-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10 9-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 6,7-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 7,8-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 8,9-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 7,8-dichloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 15 8-nitro 9-bromo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5H,10H-8-méthyl-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5H,10H-8-bromo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5H,10H-8-(3-phényluréido)-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5H,10H-8-acétamido-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 20 5H,10H-8-diméthylaminométhylèneamino-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
 pyrazine-4-one,
 7-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-acétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 25 10-amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(E-diméthylaminométhylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine
 -4-one,
 10-hydroxyméthylène-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10,10-diméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 30 spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopropane]-4-one,

- spiro[5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10:1'-cyclopentane]-4-one,
 10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(2-furylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5 10-(4-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(3-pyridylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(3-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10 10-(2-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(2-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-isobutyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 acide (4-oxo-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)amino-
 10-
 15 10-propionamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(2-pyridyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-isobutyramido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-oxo-10-(2-oxo-2-phenylacetyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 20 10-benzènesulfonylamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,
 10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(2-pyrazinylméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 one,
 25 10-(2-pyrazinylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 7-chloro-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-méthyl-10-(4-pyridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
 4-one,
 30 10-(4-pipéridylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 10-benzyl-7-chloro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
7-chloro-10-(3-phényluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
5 one,
10-méthyl-10-[2-(pyridine-4-yl)éthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e] py-
razine-4-one,
9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 8-[3-(3-cyanophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-
4-one,
8-(3-phénylméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-tert-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-benzamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(4-phénylbutyrylamino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(5-phénylvalérylamino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-éthoxycarbonylméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
25 zine-4-one,
8-(3-carboxyméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
one,
8-(3,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-hydroxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 8-(3-aminopropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-aminoacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(3-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(2-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(2-nitrophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(4-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(4-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3-phénylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(2-oxo-1-imidazoliny)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(2-éthoxycarbonylpropényl)uréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(2-éthoxycarbonylpropényl)uréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(2-carboxyéthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(4-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,
10 8-[3-(3-aminophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
acide 5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-8-carboxylique,
8-uréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-((1-azétidinyl)carbonylamino)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(3-isopropyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 8-(3-butyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[(2-thiazolin-2-yl)amino]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(3-carbométhoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30

- 8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5 8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10 8-[3-(3-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(N-carboxy-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one),
8-(N-éthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(N-méthylcarboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-(N-(2-méthoxyéthyl)carboxamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
8-méthylsulfonamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one-10-carboxylate d'éthyle,
10-imino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
25 10-(2-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(4-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-carboxybenzylidène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
10-(3-carboxybenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
30 10-(4-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,

10-(carboxyméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-(carboxyméthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

5 acide 5-(4-hydroxy-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-ylidène)penta-
noïque,

10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-nicotinoylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10 3-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)amino-
carbonyl]propionate de méthyle,

10-(3-diéthylaminopropionamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-4-one,

10-(1-amino-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]

indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-(1-amino-1-hydroxyméthyl)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]

indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

dazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-(1-méthylacétamido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10 10-(1,3,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)carba-
mate de tert-butyle,

10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

1-[10-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)]pyrrole-2-
carboxylate de méthyle,

25 10-méthoxyimino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-acétamido-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-amino-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-(4-imidazolylméthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]

30 pyrazine-4-one,

- 10-(carboxyméthylène)-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 5 10-(3-aminobenzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(3-aminobenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(3-acétylamino-benzyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-(3-méthoxy-carbonylbenzylidène)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10 10-amino-10-(3-phénylpropyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 acide 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)valérique,
 10-hydroxyméthyl-10-méthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 acide 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)acétique,
 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)propionitrile,
 acide 3-(10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl)propionique,
 25 10-méthyl-10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthyl]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-4-one,

10-[(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-10-yl]acétique,

5 acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-10-yl]acétique,

acide (+) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-10-yl]acétique,

acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
10 [1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,

acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl) gly-

10-méthyl-10-(1-pyrrolyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-amino-10-éthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-amino-10-benzyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-amino-10-propyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-amino-10-isopropyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

acide 3-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazinyl)aminocarbonyl]butyrique,

N-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
ziny)]carbamate de tert-butyle,

25 acide 4-[10-(10-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazinyl)aminocarbonyl]butyrique,

10-amino-10-isopropyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-amino-10-butyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-méthyl-10-méthylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-

30 one,

10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one et ses énantiomères,

10-(1,3-diméthyl-1H-pyrazolo-4-méthylène)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

5 acide 3-[10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl]aminocarbonyl]propionique,

(10'RS)-spiro[pyrrolidine-3,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

(10'RS)-spiro[pipéridine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

10 (10'RS)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

(10'RS)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]

(-)-1-méthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

20 dazo[1,2-e]indéno[1,2-a]pyrazine-1-yl]]butyrique,

spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4-one,

acide 4-oxo-4-(10'-5'H,10'H-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-1-yl)]butyrique,

25 1-phénylacétyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

1-(méthylcarbamoyl)-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

1-méthyl-spiro[pipéridine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

1-benzyl-spiro[piperidine-4,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

1-phenethyl-spiro[piperidine-1,10'-5H,10'H-indazole-[1,2-a]pyridine[1,2-c]pyrazine]-4'-one,

5 (10'NC)-1-acetyl-spiro[pyrrolidine-2,10' 5'H,10'H-indazole[1,2-a]indole[1,2-c]
pyrazine]-4'-one,

(10'PS)-1-[(3-méthyluracido)acét-1'-il]-4-oxo[pyrrolidine-2,10'-5''], 1''-1,1'-dazo[1,2-a]indénol[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

(10'R)-1-(phénylcarbamoyl)-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]

10 indéno[1,2-e]pyrazine]-4'-one,

(10'R)-1-méthyl-8'-fluoro-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H-imidazo[1,2-a]indénc[1',2'-c]pyrazine]-4'-one,

(10'R_S)-1-éthyl-spiro[pyrrolidine-2,10'-5'H,10'H]imidazo[1,2-a]indol[1,2-e]

1. 2. 3.

alindenc[1,2-e]pyrazine-1-yl)-butyl]pro,

...and the fact that the *in vitro* and *in vivo* results are in good agreement.

11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 841. 842. 843. 844. 845. 846. 847

Journal of Management Education 30(6)p.789-804

1. The first step is to identify the problem. This involves understanding the current situation and what needs to be changed.

zine-2-carboxylate d'éthyle;

acide 3-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indole[1,2-c]

25 pyrazine-2-carboxylique,

7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,

acide 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxy-
lique,

acide 10-(1-pyrrolyle)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-2-carboxylique,

acide 10-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine
2-carboxylique,

acide 10-hydroxyimino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-2-carboxylique,

acide 7-chloro-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-
carboxylique,

acide 8-amino-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-
10 carboxylique,

acide 5-(2-carboxy-10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno
[1,2-e]pyrazine-10-yl)valérique,

acide 4,5-dihydro-4,10-dioxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxy-
lique,

acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 10-[(2-carboxy-10-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-10-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zine-2-carboxylique,

acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]
indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

25 acide 10-[(1-méthylimidazol-2-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 10-[(1-méthylimidazol-5-yl)méthylène]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-
a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 4-[10-(2-carboxy-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyra-
zinylidène)aminoxy]butyrique,

30

8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,

acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)carboxylique,

5 acide 4-oxo-10-[1-(2-oxo-2,5-dihydropyrrolyl)]-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acétique,

N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)

10 acétamide,

N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]

acétamide,

2-[(N-méthylurido)N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)]

uracile,

2-[(N-méthylurido)N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)]

acétamide,

2-[(N-méthylurido)N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)]

indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

2-[(N-méthylurido)N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)]

20 pyrazine-2-carboxylique,

acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)carboxylique,

acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)carboxylique,

pyrazine-2-carboxylique,

N-benzyl (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)

25 carboxamide,

N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)carbonyl]

glycine,

N-benzyl-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-8-yl)

carboxamide,

acide 8-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

9-(N-éthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle,

acide 9-N-benzylcarbamoyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 8-(2-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 9-[(3-méthyluréido)méthyl]-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,

9-(1,3,4,6-tétrahydro-2H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

9-(1,3,4,6-tétrahydro-2H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

9-(1,3,4,6-tétrahydro-2H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

9-(1,3,4,6-tétrahydro-2H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

20 no[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 9-(4-méthoxy-1H-imidazol-2-yl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,

acide 9-(4-méthoxy-1H-imidazol-2-yl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,

4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

25 acide 9-carboxyméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-méthylphosphonique,

acide 9-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno [1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazin-2-yl)-propionique,

30

acide (E)-3-(9-carboxyméthyl-4-oxo-5,10-dihydro-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-yl)-acrylique,

acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

acide 2-(3-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

10 acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

acide 9-benzènesulfonamidocarbonylméthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,

acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

20 7-(3-phényluréido)-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,

(E)-5-carboxyméthyl-10-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

acide 2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-acétique,

25 (+) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,

(-) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,

30 (+) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,

(-) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique

1,1-dihydro-6-(1H-imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl)-2,3-dioxo-4-(2-méthyl-6-quinolalinyll)méthyl]phosphonique (ZK200775),

1,1-dihydro-6-(1H-imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl)-2,3-dioxo-4-(2-méthyl-6-quinolalinyll)méthyl]phosphonique (YM000K)

acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique (YM 872),

1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide

10 (NBQX),

1,4-dihydro-6,7-dinitro-2,3-quinoxalinedione (DNQX),

1-(4-aminophényl)-3-méthylcarbamoyl-4-méthyl-7,8-méthylèneedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzoxazolo[4,5-b]pyridine (LY 293830),

1-(4-aminophényl)-3-méthyl-7,8-méthylèneedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzoxazolo[4,5-b]pyridine (LY 293831),

1-(4-aminophényl)-3-méthyl-7,8-méthylèneedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzoxazolo[4,5-b]pyridine (LY 293832),

1-(4-aminophényl)-3-méthyl-7,8-méthylèneedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzoxazolo[4,5-b]pyridine (LY 326325),

1-(4-aminophényl)-3-méthyl-7,8-méthylèneedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzoxazolo[4,5-b]pyridine (LY 326326),

1-(4-aminophényl)-3-méthyl-7,8-méthylèneedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzoxazolo[4,5-b]pyridine (LY 293833),

1-(4-aminophényl)-3-méthyl-7,8-méthylèneedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzoxazolo[4,5-b]pyridine (LY 293834),

1-(4-aminophényl)-3-méthyl-7,8-méthylèneedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzoxazolo[4,5-b]pyridine (LY 293835),

1-(4-aminophényl)-3-méthyl-7,8-méthylèneedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzoxazolo[4,5-b]pyridine (LY 293836),

1-(4-aminophényl)-3-méthyl-7,8-méthylèneedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzoxazolo[4,5-b]pyridine (LY 293837),

25 leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils comportent un carbone asymétrique.

18 - Association selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des récepteurs AMPA est un antagoniste des récepteurs AMPA sélectif.

ociation selon la revendication 12 pour laquelle l'antagoniste des
urs A1A est choisi parmi les composés suivants :

8-(2-hydroxyéthyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

hydroxyméthyl-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

amino-8-fluoro-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(2-hydroxyéthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,

9-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-éthoxycarbonylamino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(3-méthoxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

4-one,

8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-phénylacétamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3-phényl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3-phényl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3-phényl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

one,

8-(4-phénylbutyryl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(4-phénylbutyryl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3,3-diméthylbutyryl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3,3-diméthylbutyryl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

one,

25 8-(4-méthylpentanoyl)amino-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3-méthylthiouréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(2-éthoxycarbonyléthyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(3-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-

one,
 8-[3-(2-fluorophényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-

one,
 8-(2-éthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-amino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10-hydroxyimino-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

10 8-(3-méthyluréido)-5H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4,10-dione,

8-[3-morpholino-uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-thiouréido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3-propyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(4-méthoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(4-carbométhoxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(2-nitrobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(2-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(4-fluorobenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(3-carboxyphényl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

8-[3-(4-carboxybenzyl)uréido]-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

30 8-(1,3-diméthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,

- 9-carboxamido-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 9-(2-méthyluracil-5-yl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 9-(1-méthyl-1H-tétrazole-5-yl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one,
 acide (4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)acé-
 5 tique,
 N-méthyl-2-(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)-
 acétamide,
 N-[(4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl)méthyl]-
 acétamide,
 10 N-méthyl-[4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-9-yl]-
 acétamide,
 acide 8-N-méthylcarboxamidométhyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]-
 indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique,
 8-[(N-méthylcarboxamidométhyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]-
 indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique]-9-yl)-1H-tétrazole-5-carboxylique,
 acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]-
 pyrazine-2-carboxylique,
 1H-tétrazole-5-carboxylique-8-[(N-méthylcarboxamidométhyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]-
 indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique]-9-yl)-1H-tétrazole-5-carboxylique,
 acide 8-[(N-méthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]-
 indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique],
 8-[(N-méthylaminocarbonylméthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]-
 indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique]-9-yl)-1H-tétrazole-5-carboxylique,
 15 acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]-
 pyrazine-2-phosphonique,
 acide 9-(1-carboxyéthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]-
 pyrazine-2-carboxylique,
 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-
 30 one,

acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,

acide 9-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indé-
no[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique,

5 4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2,9-di-acétique,

acide 9-(2-carboxy-1-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-méthylphosphonique,

acide 9-(3-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-yl)-propionique,

10 acide 9-(5-(9-carboxyméthyl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-2-yl)-acrylique,

acide 9-(5-phosphonométhyl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-carboxylique,

acide 9-(5-phosphonométhyl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]py-
razine-2-acétique,

acide 9-(2-(3-carboxyphényl)-1-méthyl-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-9-acétique,

acide 9-(2-(2-carboxyphényl)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-9-acétique,

20 10-(1-carboxy-1-hydroxyméthyl)-6-(3-méthyluréido)-8,11,10H-imidazo[1,2-a]-
indéno[1,2-e]pyrazine-1-one,

acide 3-[10-(4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazinyl)-
6-méthyluréido]-propionique,

10-(3-carboxyméthylène)-6-(3-méthyluréido)-8,11,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-
e]pyrazine-4-one,

16-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-8,11,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-4-one,

acide [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]
pyrazine-10-yl]acétique,

10-amino-10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-5H,10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-4-one

acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]acétique,

5 acide (-) [8-(3-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]propionique

acide 3-[10-[10-méthyl-8-(3-méthyluréido)-4-oxo-4,5-dihydro-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]propionique

10 acide 8-(2-méthyluréido)-4,5-dihydro-4-oxo-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-2-carboxylique

acide (10'RS)-4-oxo-4-{4'-oxo-4',5'-dihydro-spiro[pyrrolidine-2,10'-10H-imidazo[1,2-a]indéno[1,2-e]pyrazine-10-yl]}-2-carboxylique

1,2,3,4-tétrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[*b*]quinoxaline-7-sulfonamide

11 acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 293558)

1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione (YM 900 et YM90K),

12 acide [5-(1-éthyl-1H-tétrazol-5-yl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridine-6-yl]acétique (YM 900 et YM90K),

acide 3,4-dihydro-7-(1H-imidazol-1-yl)-2-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-quinoxaline-6-acétique (YM 872),

1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione

1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-quinoxalinedione

13 hydro-5H-2,3-benzodiazépine (LY 300160),

(-)-3-Acétyl-1-(4-acétoxy-1-méthyl-7,8-méthylène-5,6,7,8-tétrahydro-2,3-benzodiazépine (LY 300164),

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aR,6R,8aR)-3-isoquinoléinecarboxylique (LY 326325),

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3S,4aR,6R,8aR)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 293558),

acide décahydro-6-[2-(1H-tétrazol-5-yl)éthyl]-(3R,4aS,6S,8aS)-3-isoquino-
léinecarboxylique (LY 215490),

5 acide (6,7-dichloro-1,2-dihydro-2-oxo-3-quinoliny)phosphonique (S176252),

le composé Ro48-8587, .

le composé SH608

leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs énantiomères lorsqu'ils
contiennent un carbone asymétrique.

15 20 - Association du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement
acceptables et de l'acide 9-carboxyméthyl-4,5-dihydro-4-oxo-10H-
imidazo[1,2-a]pyridino[1,2-e]pyrazine-2-phosphonique ou un de ses sels
pharmaceutiquement acceptables.

21 - Utilisation du riluzole ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables

15 25 - Procédé pour la préparation d'une association pharmaceutique selon l'invention d'après les revendications 10
à 20.

22 - Composition pharmaceutique constituée d'un ou de plusieurs antagonistes
un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un ou de plusieurs
agonistes des récepteurs AMPA à l'exception du CNQX et du GYK53655, à

20 25 - l'état pur ou en présence de tout diluant ou adjuvant compatible et
pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 00/00590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search process (give title and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | WO 98 19674 A (BENDTSEN LARS ;JENSEN
(DK) 14 May 1998 (1998-05-14)
page 31 -page 32: claims 27-31, 100
page 27 | 1-22 |
| X | KOH, J. Y.: "Antioxidative and
proapoptotic effects of riluzole on
cultured cortical neurons"
JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY,
vol. 72, no. 2, February 1999 (1999-02),
pages 716-723, XP000853795
abstract; figures 2
page 720, column 1 | 1-22 |

| | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the following table:
<input type="checkbox"/> The following documents are cited in the text of the report: | |
| "A" document defining the general state of the art, as far as is known to be of relevance to the invention.
"B" earlier document but published on or after the international filing date.
"C" document published on or after the international filing date, which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified).
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means.
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed. | "X" document of particular relevance for the claimed invention.
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family. |
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
| 27 April 2000 | 08/05/2000 |
| Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer

Gonzalez Ramon, N |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00590

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | KRETSCHMER B. ET AL: "Riluzole, a glutamate release inhibitor, and motor behaviour"
NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL,
vol. 358, August 1998 (1998-08), pages 181-190, XP000853909
page 182, column 2, paragraph 2: figures 3,4
page 188, column 1 | 1-22 |
| X | HUBERT J. P. ET AL: "Effects of ..."
homeostasis in cultured rat ...
BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY
vol. 125, December 1998 (1998-12), pages 1421-1428, XP000853797
page 1427, column 2
abstract | 1-22 |
| | ...
...
...
column 7, line 10-15: claim 5 | |
| P, Y | WO 99 34785 A (MOR RESEARCH APPLIC LTD
;MELAMED ELDAD (IL); DJALDETTI RUTH (IL);)
15 July 1999 (1999-07-15)
page 3, line 27: claims 1,5 | 1-22 |
| | ...
...
...
vol. 18, no. 6, page 195-203 XP000853797
ISSN: 0165-0147
page 202, column 2: figure 2 | |
| Y | WO 96 02544 A (RHONE-POULENC)
;ALLOUP JEAN CLAUDE (FR); AUDIAU FRANCOIS (FR)
1 February 1996 (1996-02-01)
...
...
riluzole of electrophysiological ...
expressed in Xenopus oocytes"
EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,
vol. 235, 1993, pages 283-289, XP002123388
abstract | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00590

| Patent document
cited in search report | Publication
date | Patent family
member(s) | Publication
date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9819674 A | 14-05-1998 | AU 4863297 A | 29-05-1998 |
| US 5780489 A | 14-07-1998 | NONE | |
| WO 9934785 A | 15-07-1999 | AU 1780699 A | 26-07-1999 |
| WO 9602544 A | 01-02-1996 | FR 2722789 A | 26-01-1996 |
| | | AT 184875 T | 15-10-1999 |
| | | AU 2984595 A | 16-02-1996 |
| | | DE 69512419 D | 08-10-1999 |
| | | EP 0772615 A | 14-05-1997 |
| | | GR 1031407 T | 31-01-2000 |
| | | JP 0720175 A | 10-01-1996 |
| | | RU 0005941 A | 21-02-1997 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 00/00590

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/425

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7. A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Notes de données électroniques consultées au sein de la recherche internationale

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X | WO 98 19674 A (BENDTSEN LARS ; JENSEN RIGMOR (DK); MAUSEN ULF (DK); OLESEN JES (DK) 14 mai 1998 (1998-05-14)
page 31 -page 32; revendications 27-31, 100
page 27 | 1-10 |
| X | KOH, J. Y.: "Antioxidative and proapoptotic effects of riluzole on cultured cortical neurons"
JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY,
Vol. 72, No. 2, 1999 (1999-01-01)
pages 716-723, XP000853795
abrégé: figure 2
page 720, colonne 1 | 1-22 |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Dispositions spéciales de documents cités:

"A" le document est cité en tant que document antérieur, mais n'est pas antérieur à la date de dépôt internationale

"C" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"O" priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"X" document cité en tant que document antérieur à la date de dépôt internationale, mais n'est pas antérieur à la date de dépôt internationale

"Y" document cité en tant que document antérieur, mais n'est pas antérieur à la date de dépôt internationale

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut pas être considérée comme impliquant une activité inventive

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 avr11 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gonzalez Ramon, N

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den
s Internationale No
PCT/FR 00/00590

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X | KRETSCHMER B. ET AL: "Riluzole, a glutamate release inhibitor, and motor behaviour"
NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL, vol. 358, août 1998 (1998-08), pages 181-190, XP000853909
page 182, colonne 2, alinéa 2; figures 3,4
page 188, colonne 1
--- | 1-22 |
| A | ROBINI J. P. ET AL: "Effects of depolarizing stimuli on calcium release from the sarcoplasmic reticulum"
BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 125, décembre 1998 (1998-12), pages 1421-1427, XP000853909
page 1427, colonne 2
abrégé
--- | 1-22 |
| Y | US 5 720 489 A (SPROCKS BENJAMIN RAY)
14 juillet 1998 (1998-07-14)
colonne 7, ligne 10-15; revendication 5
--- | 1-22 |
| P,Y | WO 99 34785 A (MOR RESEARCH APPLIC LTD ;MELAMED ELDAD (IL); DJALDETTI RUTH (IL);)
15 juillet 1999 (1999-07-15)
page 3, ligne 20-25; revendications 1,5
--- | 1-22 |
| Y | LECHEL F ET AL: "Therapeutic use of..."
TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, no. 6, page 196-203 XP000853909
ISSN: 0165-6147
page 202, colonne 2; figure 2
--- | 1-22 |
| Y | WO 96 02544 A (RHONE-POULENC RORER SA ;ALLOUP JEAN CLAUDE (FR); AUDIAU FRANCOIS (F))
1 février 1996 (1996-02-01)
revendications 1,64
--- | 1-22 |
| A | LECHEL F ET AL: "Therapeutic use of..."
TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, no. 6, page 196-203 XP000853909
ISSN: 0165-6147
page 202, colonne 2; figure 2
--- | 1-22 |
| A | LECHEL F ET AL: "Therapeutic use of..."
TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, no. 6, page 196-203 XP000853909
ISSN: 0165-6147
page 202, colonne 2; figure 2
--- | 1-22 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. Internationale No

PCT/FR 00/00590

| Document brevet cité
au rapport de recherche | Date de
publication | Membre(s) de la
famille de brevet(s) | Date de
publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9819674 A | 14-05-1998 | AU 4863297 A | 29-05-1998 |
| US 5780489 A | 14-07-1998 | AUCUN | |
| WO 9934785 A | 15-07-1999 | AU 1780699 A | 26-07-1999 |
| WO 9602544 A | 01-02-1996 | FR 2722789 A | 26-01-1996 |
| | | AT 164375 T | 15-10-1999 |
| | | AU 2984595 A | 16-02-1996 |
| | | DE 69512419 0 | 22-10-1999 |
| | | EP 0.700.15 A | 14-07-1997 |
| | | GB 23021407 T | 21-01-1999 |
| | | JP 5726175 A | 10-12-1996 |
| | | ZA 9505941 A | 21-02-1996 |